AUS DER I. MED. UNIVERSITÄTS-KLINIK DER CHARITÉ ZU BERLIN
Direktor: Geheimer Medizinalrat Prof. Dr. His

Der „Kolligs-Diehlsche Registrierapparat" zur Aufstellung eines Differentialblutbildes mit vergleichenden Untersuchungen über absolute und relative Zählungen mit anderen Methoden

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der

Medizinischen Doktorwürde

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Berlin

Von

Karl Kolligs

Viersen

19. 8. 30.

Tag der Promotion: ~~20. VI. 1929~~

AKADEMISCHE VERLAGSGESELLSCHAFT M. B. H.
LEIPZIG

47

Gedruckt mit Genehmigung

der

Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. Friedrich

Referent: Prof. V. Schilling

Korreferent: Geheimer Medizinalrat Prof. Dr. His

Diese Arbeit erschien gleichzeitig in „Folia Haem.", Band 40, Heft 1/2, Seite 67—80

Druck von Julius Klinkhardt in Leipzig

Aus der I. med. Universitäts-Klinik der Charité zu Berlin. Direktor: Geheimer Medizinalrat Prof. Dr. His.

Der „Kolligs-Diehlsche Registrierapparat" zur Aufstellung eines Differentialblutbildes mit vergleichenden Untersuchungen über absolute und relative Zählungen mit anderen Methoden.

Von

Karl Kolligs.

Mit 1 Textabbildung.

Virchows Untersuchungen der verschiedenen Leukämieformen waren, wie die große Zahl der Nachuntersucher zeigt, für viele der Anlaß zu eingehenden Studien der weißen Formelemente des Blutes. Aber da man sich zunächst auf die Beobachtung ungefärbter Präparate beschränkte, war der Forschungsmöglichkeit ein kurzes Ziel gesteckt. Erst durch die Entdeckung Ehrlichs (10) der verschiedenen Färbbarkeit der einzelnen Leukozytenarten konnte für die Blutdiagnostik ein wirklich fruchtbarer Boden geschaffen werden. Hatte man doch längst erkannt, daß die einfache Zahlenbestimmung der Leukozyten einen nur zu oft im Stich ließen und zuweilen zu den widersprechendsten Ergebnissen führten.

Aber auch die Feststellung des Verhältnisses der Neutrophilen zu den übrigen Formen allein gab in vielen Fällen keine genügende Erklärung. Da kam Arneth auf die gute Idee, zunächst alle gesichteten neutrophilen Zellen nach der Zahl und Art ihrer Kerne in ein Schema einzuordnen. Er konnte durch eingehende Untersuchungen gesetzmäßige „Verschiebungen" des neutrophilen Blutbildes feststellen, für das er im Gegensatz zu dem bisherigen „quantitativen" den Ausdruck „qualitatives" Blutbild prägte. Damit war für wissenschaftliche Zwecke etwas Großes gewonnen, für die Praxis allerdings nichts erreicht. Denn wer hätte die Zeit und Geduld, 100 neutrophile Zellen in ein Schema von mehr als 20 verschiedenen Modifikationen einzuordnen neben der von ihm verlangten Durchsicht von 500 Zellen für das „quantitative" Blutbild? Gibt Arneth doch selbst zu, seine Untersuchungen hätten gewaltige Anforderungen an seine Beobachtungsgabe, sein Auge und seine Zeit gestellt. Der Erfolg war, daß sich nur wenige fanden, die der neuen Lehre ernstlich Beachtung schenkten und sich die Mühe machten, seine Ergebnisse nachzuprüfen. Wenn auch seine zunächst aufgestellte Verbrauchstheorie, später

von ihm selbst zurückgenommen (5), keinen Anklang fand, so konnte doch der richtige Kernpunkt seiner Lehre auf die Dauer nicht verkannt werden. Auf der neuen Basis fußend, suchte man eine für die allgemeine Praxis gangbare Methode zu finden.

WOLF (35) begnügte sich damit, für die gesichteten Kernfragmente der neutrophilen Zellen Zahlen einzusetzen, wobei ein Kernstück mit 1, ein Schlingenteil mit $1^1/_2$ berechnet wurde. HYNECK (35) ging noch weiter und setzte für jedes Fragmentstück ohne Unterschied der Gestalt die Zahl 1 ein. Diese Kernzahlen von 100 Zellen wurden addiert und in einer „Kernkurve" registriert. SONNENBURG (24) und KOTHE stellten die einkernigen Neutrophilen der Masse der polymorphkernigen Formen gegenüber und konnten auch auf diese Weise zufriedenstellende Ergebnisse buchen.

Ausgehend von seiner Beobachtung degenerativer stabkerniger Zellen mit hyperchromatischem, saftarmem, zerfließlichem Kerne, wie sie ähnlich ZELENSKI beschrieben hatte, trat SCHILLING (26) 1911 mit einer neuen Theorie hervor und gab ein vereinfachtes Schema für das Differentialblutbild heraus. Dieses verbindet das EHRLICHsche Differentialbild mit der Kernverschiebung zu einer Einheit, in dem gleichzeitig in einer einzigen Zählung die verschiedenen Leukozytenarten und zugleich die verschiedenen Alters- bzw. Degenerationsstufen der Neutrophilen Berücksichtigung finden. Wie der Siegeszug seines Hämogramms beweist, war damit der Weg gefunden, der das Blutbild zu einem allgemein verbreiteten diagnostischen Hilfsmittel machen konnte. Denn es sinkt und fällt mit der mehr oder weniger schwierigen Technik und der kürzeren und längeren Dauer einer Methode ihre Beliebtheit und Anwendungsmöglichkeit in der Praxis. Die Blutuntersuchung sollte nicht mehr ein wissenschaftlich interessantes Phänomen, die Domäne des Spezialisten bleiben, sie sollte nicht nur als ultimum refugium in Zweifelsfällen herangezogen werden, sondern sich in die tägliche Praxis als Allgemeingut einbürgern. Ähnlich wie Temperaturmessungen und Urinuntersuchungen fordert SCHILLING (33) auf Grund seiner reichen Erfahrungen die Berücksichtigung des Differentialblutbildes in jedem Krankheitsfalle. Wie auch der Leitgedanke seiner Arbeit war: „Praktische Formen nach wissenschaftlichen Grundlagen zu schaffen."

Genau so wie man bemüht war, seine theoretisch begründeten Feststellungen in eine für die Praxis ausreichende Formel einzugliedern, suchte man auch die Auszählmethode zu vereinfachen und auf ein ausreichendes Maß zu reduzieren. Ehe ich jedoch auf die Methodik zur Bestimmung des Kernverschiebungs-Blutbildes ausführlich eingehe, halte ich es für unbedingt erforderlich, die von mancher Seite erhobene Forderung, noch jüngst von SCHÄFER (25) gestellt, die „absolute" Zahl zu den gefundenen „Prozentwerten" der einzelnen

Arten zu berechnen, näher zu behandeln. Denn mir scheint gerade hierdurch die ganze Zukunft der Weiterverbreitung der Blutdiagnostik in Frage gestellt.

Vor allem dürfte es keineswegs wissenschaftlich klar erwiesen sein, daß die „absoluten“ Zahlen die wahren Verteilungsverhältnisse der Leukozyten im Körper wiedergeben. Wie schon oben erwähnt, hatte man ursprünglich bei seinen Untersuchungen nur der „absoluten“ Zahl der Leukozyten Bedeutung beigemessen. Bei der Nachprüfung der hierbei gefundenen, sich oft widersprechenden Resultate kam man zu sehr eigenartigen und interessanten Feststellungen. GOLDSCHEIDER und JAKOB fanden seinerzeit bei ihren Untersuchungen eine ungleichmäßige Verteilung der Leukozyten auf die Peripherie und das Körperinnere. Sie hielten daher jede Zunahme der Leukozyten im peripheren Blutbilde für eine Auswanderung aus den Zentralorganen. Am auffallendsten war die Tatsache einer starken, zuweilen sehr beträchtlichen Vermehrung der weißen Formelemente des Blutes bei der Verdauungsarbeit, für die MÜLLER (19) in den hierbei parenteral entstehenden Abbauprodukten den Reiz auslösenden Faktor gefunden zu haben glaubte. Jede Muskeltätigkeit ist geneigt, in gleicher Weise starke Veränderungen der „absoluten“ Zahl hervorzurufen (BECHER [6]), wobei in den Kapillaren, im venösen wie im arteriellen Kreislauf, dieselben Verhältnisse angetroffen werden.

GRÄFF (12) kam zu dem Ergebnis, daß klinische Leukozytose des peripheren Blutes nicht mit einer entsprechenden der Organkapillaren einherzugehen braucht, und daß besonders keineswegs eine Erhöhung im Kapillargebiet mit einer solchen im peripheren Blutbild verbunden ist. Mit dieser „Verschiebungsleukozytose“ glaubte er eine neue Entdeckung gemacht zu haben und in Unkenntnis des „qualitativen“ Blutbildes verlangt er, neue Kriterien müsse man suchen, um myelogene Leukozytosen von letzterer unterscheiden zu können. SCHILLING (12) weist ausdrücklich darauf hin, daß es sich hierbei um „klinisch“ längst bekannte Vorgänge handle. Er schlägt an Stelle des in der Hämatologie längst für mit Kernverschiebung verbundene Blutbildänderungen vergebenen Ausdrucks „Verschiebungs-“ die Benennung „Verteilungsleukozytose“ vor. Unter „Verteilungsleukozytose“ verstehen wir s. str. nur noch Veränderung der „absoluten“ Zahlenwerte bei vollkommen gleichbleibendem „relativen“ Verhältnis der einzelnen Leukozytenarten.

ICHIRO HINO (13) widmete dieser Frage eingehendste Untersuchungen an lebenden Tieren. Er entnahm Blutproben den verschiedensten Körperregionen und Organbezirken und fand dabei seine Vermutung bestätigt, daß die an Kapillaren reichsten Gebiete auch die meisten Leukozytenzahlen aufzuweisen hatten, während die Erythrozyten davon unbeeinflußt blieben. HINO glaubt, den Grund für diese ver-

schiedene Verteilung in der verlangsamten Blutströmung gefunden zu haben, die ein Randständigwerden der weißen Blutkörperchen bewirkt. Um Rückschlüsse auf die Verhältnisse bei Infektionen ziehen zu können, impfte er seine Versuchstiere mit Bakterienstämmen von verschiedenem Virulenzgrad. Er machte dabei die erstaunliche Feststellung, daß in allen drei Fällen das K.V. Blutbild überall in gleicher Weise nach links verschoben war. Aber während in dem einen Falle überall eine Zellvermehrung, in dem andern eine Verminderung zu konstatieren war, fand sich in dem dritten lediglich eine unbedeutende „quantitative" Zellzunahme in der Peripherie, eine starke dagegen in Milz, Leber und Nieren. Er prägte für dieses Krankheitsbild den Ausdruck „latente Leukozytose". Er kommt daher zu der Feststellung: „Aus der ungleichmäßigen Verteilung der farblosen Blutzellen geht weiter hervor, daß die bisher üblicherweise auf Grund einer bei peripherer Blutentnahme vorgenommenen Zählung, Rückschlüsse auf die Gesamtheit der farblosen Blutzellen im Körper zu machen, nicht mehr ohne weiteres zuläßt." In jedem Falle hält er die Berücksichtigung des Differentialblutbildes für unbedingt erforderlich.

Besonders deutlich machte sich diese Verteilungsleukozytose bei JÖRGENSENS (15) Versuchen geltend. Er entnahm Patienten in liegender und kurz darauf in stehender Stellung Blut und fand dabei oft Schwankungen bis über 100% in den „absoluten" Werten, die er ebenfalls auf die Verteilung infolge veränderter Strömungsgeschwindigkeit zurückführt. Die von anderer Seite aufgestellte Behauptung lokaler Ansammlungen und örtlichen Verbrauchs von Leukozyten wird von UNGER und WISOTZKI (45) bestätigt, die in der zum Entzündungsherd führenden Arterie mehr weiße Blutkörperchen fanden als in der abführenden Vene und dem peripheren Kapillargebiet. Nicht minder beträchtlich sind die Leukozytenschwankungen der einzelnen Altersklassen. Konstitutionelle und Rassenfaktoren, psychische Momente spielen eine nicht zu unterschätzende bedeutsame Rolle.

Wie alle diese Untersuchungen lehren, ist der „absolute" Leukozytenwert ein sehr zweifelhafter und schwankender Begriff; man würde ihn vielmehr, da von vielen Zufälligkeiten abhängig, besser eine „relative" Größe nennen. Wenn schließlich die eine oder andere Fehlerquelle (z. B. Verdauung, Muskelarbeit) durch richtige Wahl des Untersuchungszeitpunktes ausmerzbar ist, so kann doch niemals ein absolut sicherer „absoluter" Leukozytenbefund erhoben werden. Im Gegensatz dazu bildete in allen Fällen das „relative" Verhältnis der einzelnen Leukozytenarten eine konstante oder nur ganz minimalen Schwankungen unterworfene Größe. Aber, wie man zu den „absoluten" und „relativen" Zahlen stehen mag, jedenfalls ist die Feststellung des relativen Differentialbildes stets erforderlich.

Eine zweite große Fehlerquelle birgt die allgemein übliche Zähl-

methode schon an und für sich. Wohl fast in jeder Arbeit, die sich mit dem Studium der Leukozyten befaßt, nimmt die Beschreibung der angewandten Untersuchungsweise, die Berücksichtigung der hierbei noch vorhandenen Fehler einen breiten Raum ein. Man sieht daraus, welche Bedeutung ihr allgemein beigemessen wird.

Brandt (8), der dieser Frage eine eingehende kritische Untersuchung gewidmet hat, geht sogar so weit und erklärt: „Beinahe alle hämatologischen Methoden sind ziemlich grobe Zählmethoden, und zwar so grob, daß man sich deren am liebsten nicht bedienen möchte.“ Der mittlere Fehler der Leukozytenzählung betrage 6—8% für einen geübten Untersucher. Naegeli (20) bewertet die bei genauer wissenschaftlicher Arbeit noch verbleibende Fehlerquelle mit 3%. Schäfer (25) berechnet die mittlere Fehlergrenze mit 5%. Da aber diese Fehler meist in die Nähe der „Normgrenzen“ fielen, sei ihnen keine so große Bedeutung zuzuschreiben. Für wissenschaftliche Betriebe will ich den mit einer gewissen Genauigkeit errechneten Wert keineswegs anzweifeln. Aber ich glaube, den persönlichen Fehlern, die in der Praxis, zuweilen auch in der der Krankenhäuser, durch weniger sorgfältige Beachtung der vielen Einzelheiten der umständlichen Methodik, zu deren Beherrschung auch eine längere Zeit beanspruchende Übung erforderlich ist, wird im allgemeinen viel zu wenig Rechnung getragen. Die Bestimmung der „absoluten“ Zahl der einzelnen Leukozytenarten erfolgt aus dieser Gesamtleukozytenzahl durch Multiplikation mit den „relativen“ Werten, deren Feststellung wiederum mit einer Fehlerquelle von 3% arbeitet, wie Ockel und Schilling in eingehender Untersuchung nachwiesen. Dadurch wird die Fehlerbreite der „absoluten“ Zahlen natürlich noch wesentlich vergrößert, so daß nur beträchtliche Schwankungen Beachtung verdienen dürften.

Was läßt nun eine ganze Anzahl von Hämatologen trotz dieser grundsätzlichen Einwendungen gegen den Wert der „absoluten“ Zahlen an ihrem gegenteiligen Standpunkt festhalten? Blumenthal (7), Zangenmeister (49) und Gans sind der Ansicht, daß nur durch Berechnung eben der „absoluten“ Zahlen die tatsächlichen Veränderungen der Blutzusammensetzung erkannt werden. Naegeli erklärt: „Tieferen Einblick in biologisches Geschehen und funktionelle Diagnostik gestattet erst die Ermittlung der ‚absoluten‘ Werte der einzelnen Leukozytenarten.“ Moschkowski (18) hält die „relativen“ Werte in jedem Falle für völlig unbrauchbar; sie seien nur eine „Hilfsmethode“ zur Berechnung der „absoluten“ Zahlen. Auf Grund der Untersuchung von 300 Fällen, bei denen er die „absoluten“ und „relativen“ Zahlen vergleichend gegenüberstellt, fand Schäfer 48% nicht miteinander übereinstimmend. Einen Teil der Differenz konnte er mit einer vorhandenen Verteilungsleukozytose erklären, für die er in der gleichmäßigen Erhöhung bzw. Abnahme der Hauptleukozytengruppen, der

Neutrophilen und Lymphozyten, das Erkennungsmerkmal gefunden zu haben glaubt. Er geht dabei von der Tatsache aus, daß gleichzeitige Lymphozytose und Neutrophilie äußerst selten sind. In diesen Fällen gibt er zu, daß nur das „relative" Blutbild recht habe. Bei einigen anderen war der Unterschied so gering, daß er praktisch überhaupt nicht in Betracht kam. Nach deren Abzug blieben aber noch 28% „Fehler" bestehen. Nach seiner Ansicht müssen die „absoluten" Werte unter allen Umständen ein wahres Bild der im Körper vorhandenen Blutzusammensetzung geben. SCHÄFER folgert daraus: „Die Verwertung lediglich des ‚relativen' Blutbildes ist also in so hohem Grade ungenau, daß die Kammerzählung der Leukozyten und die Berechnung der ‚absoluten' Werte der einzelnen Zellklassen prinzipiell gefordert werden muß." Daß die Gesamtzahl der Leukozyten stets Berücksichtigung verdient, wird wohl niemand bestreiten wollen. SCHILLING (40) selbst betont dieses oft genug: „Die Differentialzahlen sind als %-Werte nur von ‚relativer' Bedeutung, d. h. z. B.: Ansteigen der Prozente der Lymphozyten bei sinkender Gesamtzahl braucht noch nicht eine ‚absolute' Vermehrung zu sein." Er empfiehlt daher stets die Berücksichtigung der in seinem „Hämogramm" mitenthaltenen „absoluten" Gesamtzahl — deren Schätzung aus dem Ausstrich von ihm in den meisten Fällen für ausreichend befunden wird — durch die eventuelle Mißdeutungen mit kurzer Überlegung zu verhindern sind. Was die von SCHÄFER angegebenen 28% „Fehler" angeht, so kann man wohl mit Recht annehmen, daß ein Teil aus dem bloßen Vergleich mit der „geschätzten" „absoluten" Zahl hätte erkannt werden können. Ferner werden bei stark pathologischen Prozessen, bei denen doch wohl ohne Zweifel Verteilungsverhältnisse ebenfalls eine große Rolle spielen, diese keineswegs aus den „absoluten" Werten, wie SCHÄFER meint, erkannt werden. Z. B. finden wir bei mit hohen Hyperleukozytosen verlaufenden Sepsisfällen im „relativen" Blutbilde von vornherein eine starke Lymphopenie bei ausgesprochener Neutrophilie und leichter Monozytose, während im Gegensatz dazu das „absolute" Blutbild auch eine Vermehrung der Lymphozyten anzeigt. Erfolgt ein kritischer Absturz auf unternormale Leukopenien, so läßt das „absolute" Blutbild jetzt allerdings auch eine Lymphopenie erkennen, aber verbunden mit Monopenie und normaler Neutrophilenzahl, während das sicherlich richtigere „relative" Blutbild in beiden Fällen vollkommen gleichgeblieben, auch jetzt noch „relative" Neutrophilie und Monozytose bei Lymphopenie ankündigt. Andrerseits dürfte die oben von mir erwähnte große Fehlerbreite der Bestimmung der „absoluten" Leukozytenwerte selbst dem sorgfältigsten und geübtesten Untersucher kleine Fehler unterlaufen lassen, die gerade bei den „Grenzwerten" von ausschlaggebender Bedeutung sein können.

Aber zugegeben, es bleiben noch Fälle mit nicht übereinstimmenden Resultaten übrig, so ist es noch lange nicht bewiesen, daß die „absoluten“ Zahlen klinisch die richtigen sind, d. h. diejenigen, die die Vorgänge im Körper richtig wiedergeben. So fanden SCHILLING, RUBITSCHUNG u. a. z. B. bei Malaria stets eine „relative“ Monozytose, während die „absolute“ Zahl der Leukozyten großen Schwankungen unterworfen war. WEISS (47), der in kritischer Untersuchung die Verhältnisse bei Impfmalaria überprüft hat, erhebt den gleichen Befund und schließt daraus: „Die morphologischen Abweichungen der verschiedenen Zellklassen stützen die Ansicht, daß die ‚relativen‘ Zahlen hier eher dem wahren Funktionszustande der zugehörigen Zellsysteme entsprechen.“ Er kommt so zu demselben Ergebnis wie SCHILLING: „Dennoch sind klinisch die ‚relativen‘ Zahlen von höherem Wert als die ‚absoluten‘, weil sie der richtige Ausdruck unzweifelhaft bestehender gegenseitiger Abhängigkeit der Leukozytenarten voneinander sind.“ Mit dieser Ansicht stehen SCHILLING und seine Schüler keineswegs vereinzelt da. Ähnlich haben schon vor ihm SONNENBURG (42), KOTHE (17), HECKER (14) und andere das „relative“ Blutbild in den Vordergrund gestellt.

Wenn auch wissenschaftlich die „absoluten“ Zahlen von den „relativen“ Werten in einigen Fällen abweichen, so sind doch die „relativen“ Werte übersichtlicher und geben die biologischen Vorgänge getreuer wieder. Dazu ist noch für die Praxis die Methode der Bestimmung dieser „absoluten“ Zahlen viel zu unsicher, als daß sie mit Berechtigung den Anspruch erhöhter Richtigkeit erheben könnten.

Ferner stellt diese Methode an die Zeit des Untersuchers stark erhöhte Ansprüche. Für die Bestimmung der „absoluten“ Zahl benötigt man, wie ich auf Grund meiner Untersuchungen herausfand, im Durchschnitt $16^1/_4'$ bzw. $24^1/_4'$, nach WEISS $22^1/_2'$. Dieses Resultat setzt sich aus folgenden Komponenten zusammen:

Reinigung der Pipette	$^3/_4'$
Füllung der Pipette	$^1/_2'$
Schütteln der Pipette	$3'$
Auffüllen und Durchzählen einer Türkschen Kammer	$9'$
Berechnung der „absoluten“ Zahl der einzelnen Arten	$3'$
	$16^1/_4'$
Bei Berücksichtigung von zwei Türkschen Kammern (nach Naegeli)	$+8$
	$24^1/_4'$

Vor allem wegen dieses großen Zeitaufwandes halte ich die Bestimmung der „absoluten“ Werte für die Praxis für völlig ungeeignet.

Bei der Vervollkommnung der Auszählmethodik war das Streben nach möglichster Zeitersparnis, wie ich schon oben erwähnt habe, ebenfalls der treibende Faktor. So suchte man zunächst die Zahl der auszuzählenden Zellen auf ein Mindestmaß zu reduzieren, ohne dabei die Genauigkeit des Ergebnisses zu gefährden. DOI (9), YAKIMOFF (48) registrieren 1000 Zellen, TÜRK (44) 600—1000, SÉGUIN (24), MATHIS, ARNETH und PAPPENHEIM (22) zählen 500, GLOEL (11) 400, SCHRIDDE (41) und NAEGELI begnügen sich bereits mit 300, während SCHÄFER 200, SCHILLING und OCKEL, die dieser Frage genauer nachgingen, 100—200 nach der MÄANDERmethode gewonnene Zellen für ausreichend erklären.

Die erste primitive Auszählmethode bestand darin, daß auf einem einfachen Stück Papier für jede Leukozytenart eine besondere Rubrik angelegt wurde, in welche man die in mehreren Gesichtsfeldern gefundenen Werte eintrug (Zettelmethode). Glaubte man genügend Zellen registriert zu haben, so addierte man die für die einzelnen Arten erhaltenen Zahlen, berechnete hieraus die Gesamtzahl der durchgesehenen Zellen, mit deren Hilfe wiederum die Prozente ermittelt werden mußten. Um die unbequeme Umrechnung in Prozente zu vereinfachen, ging man bald dazu über, die Zellsumme durch weiteres Aufsuchen von Zellen im Präparat auf das nächste Hundert abzurunden (z. B.: 476 auf 500).

Einen Fortschritt dieser „Zettelmethode" gegenüber brachte die im Jahre 1910 von SÉGUIN und MATHIS veröffentlichte „Methode zur raschen Bestimmung der weißen Blutkörperchen". Für jede Zellart wurde eine mit Markierungsstreifen versehene Petrischale aufgestellt. In einer weiteren befanden sich 500 ausgezählte Bohnen bzw. Glaskugeln, die der Laboratoriumsdiener auf das Diktat des am Mikroskop sitzenden Untersuchers verteilen mußte. Mit der letzten ausgegebenen Kugel war die Auszählung des Blutbildes beendet. Jetzt folgte die Feststellung der in den einzelnen Schälchen befindlichen Kugeln, die durch 5 dividiert den Prozentwert darstellten. In derselben Weise ging, wie YAKIMOFF berichtet, sein Lehrer OUSKOFF vor, nur mit dem Unterschied, daß er selbst auch die Austeilung der Kugeln in die neben dem Mikroskop befindlichen Schälchen vornahm. Am Ende der Zählung schüttete er die Kugeln auf ein Rost auf, in dem 100 für je eine Kugel berechnete Vertiefungen angebracht waren. So gelangte er auf mechanischem Wege zu einem schnelleren Ergebnis.

Durch die angegebenen Methoden war die lästige Berechnung der Gesamtleukozytenzahl weggefallen. Und dies gab SCHILLING (28) die Anregung zu seinem „Differentialleukozytometer". 8 gleich lange Glasröhren sind bei dieser Apparatur in einem Holzrahmen von der Höhe eines Normaltisches angeordnet. Eine hinter diesem auf einer Tafel angebrachte Gradeinteilung ist in der für das Protoplasma der

einzelnen Zellarten entsprechenden Färbung gehalten. Die Kennzeichnung der Röhren ist in der Reihenfolge des SCHILLINGschen „Hämogramms“ vorgenommen. Sie selbst sind teilweise so weit ausgefüllt, daß die Verteilung von 100 Kugeln bei einem „normalen“ Blutbilde eine horizontal angebrachte Linie „die Normale“ erreichen läßt. Die Kugeln selbst werden durch Druck auf einen mechanischen „Verteiler“, der von Fall zu Fall über die Röhrenöffnungen gehalten wird, entsandt. Nach erfolgter Auszählung kann man die fertigen Prozentzahlen an dem Kugelstand direkt ablesen und gewinnt gleichzeitig ein anschauliches Bild der trocknen Zahlen. Durch einfaches Umdrehen um eine horizontal angebrachte Achse erfolgt die Entleerung der Röhren und der Apparat ist von neuem gebrauchsfertig. Praktisch fand der „Differentialleukozytometer“ wohl wegen seiner etwas unhandlichen Form und weil gleichzeitig nur 100 Zellen mit ihm zur Auszählung gelangen, wenig Verbreitung. Sollte doch der Hauptzweck auf einem anderen Gebiete liegen: „Er soll anschauliche, statistische Leukozytenbilder für Demonstrations- und Lehrzwecke und zur festen Einprägung der Wechselbeziehungen der Zellklassen liefern.“

Eine mehr für die Praxis geeignete Methode dürfte die 2 Jahre darauf ebenfalls von SCHILLING (30) herausgebrachte „Zähltafel“ darstellen. Sie besteht aus einer Tabelle, die von einer Milchglastafel überdacht wird. Auf ihr findet sich links eine Abbildung der 8 verschiedenen Zellklassen senkrecht untereinander im Sinne des SCHILLINGschen „Hämogramms“ geordnet. Durch horizontal verlaufende Linien sind dementsprechend 8 Felder abgeteilt, die durch 10 bzw. 20 Senkrechten in ebenso viele Kolumnen zerfallen. In den wagerechten Rubriken wird für jede gesichtete Zelle ein Vermerk gemacht; dabei hat man wohl darauf zu achten, daß in jeder senkrechten Säule nur je 10 Leukozyten zur Eintragung gelangen. Hat man so die 10. bzw. 20. Spalte bei der Auszählung erreicht, so sind 100 bzw. 200 Zellen durchgezählt. Die Addition der einzelnen horizontalen Reihen ergibt bei 100 gezählten Zellen sofort den Prozentsatz, bei 200 braucht man nur durch 2 zu dividieren. Immerhin sind auch hierbei noch 5—8 Teilrechnungen je nach der Beschaffenheit des Präparates und eine Kontrollrechnung erforderlich.

Zur weiteren Erleichterung haben wir eine neue Zählmaschine konstruiert. Diese von DIEHL und mir angegebene Registriermaschine besitzt 8 Tasten für die verschiedenen Leukozytenarten nach Art einer kleinen Schreibmaschine. Jede trägt ein auswechselbares Schild, auf dem der Name je einer Zellklasse in abgekürzter Form vermerkt ist. Praktisch hat sich uns dabei die Einteilung in der Reihenfolge des SCHILLINGschen „Hämogramms“ bewährt und übersichtlich erwiesen. Natürlich kann jeder diese nach Belieben abändern. Jede im Gesichtsfelde auftauchende Zelle wird sofort durch einfachen Druck auf

die entsprechende Taste notiert. Alle Einzelzähler sind mit einem Signalsystem verbunden, das nach Auszählung von 100 Zellen ein Klingelzeichen ertönen läßt. Will man 200 oder mehr berücksichtigen, so arbeitet man bis zum nächsten Signal weiter. Die Zähler zeigen die direkten Prozente bei 100 bzw. 200 Zellen die doppelten an. Durch einfache Bedienung zweier Hebel läßt sich der Apparat nach erfolgter Zählung auf Null zurückstellen und ist von neuem gebrauchsfertig. Die am Kopfe der Zählwalzen angebrachten Abbildungen der Leukozytenarten können ähnlich wie bei SCHILLINGS Zähltafel in zweifelhaften Fällen zu Rate gezogen werden. Wie ohne weiteres verständlich, erübrigt sich bei Benutzung unseres Registrierapparates jede von den meisten als sehr lästig empfundene und zu Ungenauigkeiten führende Addition und Prozentrechnung. Dazu kann man, ohne vom Mikroskop aufsehen zu müssen, ohne Hilfe eines Zweiten die Auszählung eines Präparates in kürzester Zeit vornehmen; denn es ist sehr gut möglich, mit der einen Hand, ohne hinzusehen, die Tasten „blind" zu bedienen, während die andere die Mikrometerschraube handhabt bzw. das Präparat verschiebt, eine Fertigkeit, die für jeden selbst bei ganz geringer Übung spielend erlernbar ist.

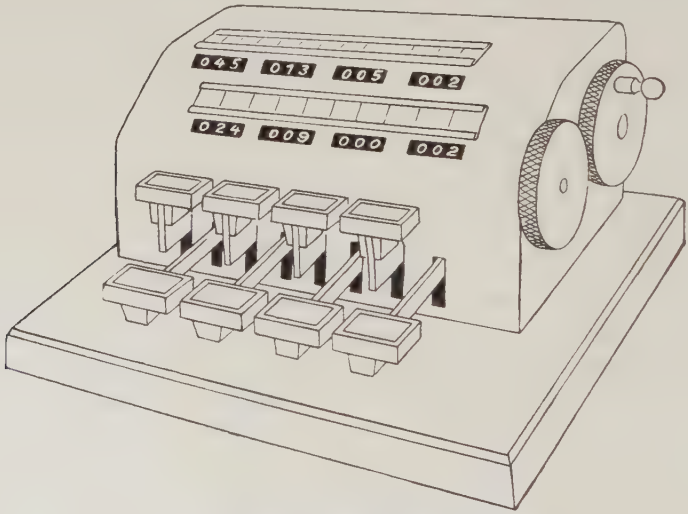

Fig. 1. Kolligs-Dichlscher Registrierapparat.

Für meine Zählungen, bei denen ich nach der „MÄANDER-Methode" vorging, verwandte ich nach GIEMSA gefärbte, randfreie Ausstriche. Die Präparate habe ich wahllos aus dem auf der Infektionsabteilung der I. med. Klinik vorhandenen Material herausgegriffen. Ich habe dabei keineswegs die am besten gefärbten „Musterexemplare" ausgesucht, denn es ist natürlich ganz klar, daß

durch die Qualität der Färbung auch die Zeit der Auszählung erheblich beeinflußt wird. Ein großer Prozentsatz der Fälle zeigte eine starke „Linksverschiebung“ mit vielen stabkernigen und jugendlichen Formen, d. h. es waren Blutbilder, deren Durchsicht wegen der erforderlichen differentialdiagnostischen Überlegungen natürlich langwieriger ist als solcher ohne pathologische Veränderungen. Die Gesamtleukozytenzahl betrug im Durchschnitt 8000. Ich habe so nach den obengenannten Methoden je 20 Präparte ausgezählt, wobei ich stets eine Registrierung nach SCHILLINGS „Hämogramm“ vornahm (siehe Tabelle!). Aus den gefundenen Einzelzeiten berechnete ich den Mittelwert. Außerdem führte ich weitere 5 Zählungen unter Berücksichtigung des ARNETHschen Schemas mit seinen 81 Zelltypen durch. Bei dem Ergebnis will ich gerne einräumen, daß ich in dem OUSKOFFschen Verfahren und mit dem SCHILLINGschen Differentialleukozytometer keine so große Übung habe, wie nach den anderen Methoden, die ich mehr oder weniger gleich oft früher angewandt habe. Das Diktat bei den einzelnen Notierungsarten wurde von mir nicht berücksichtigt. Denn einmal steht dem Praktiker keineswegs immer eine Hilfskraft zur Verfügung, und es kam mir ja gerade darauf an festzustellen, welche Zeit er für die Aufstellung eines Blutbildes braucht. Dazu lehne ich diese scheinbare Erleichterung der Untersuchungstechnik als zu ungenau ab, da es — wie ich es selbst oft genug bei mir und anderen beobachten konnte — unmöglich ist, einem schnellen Diktat richtig zu folgen. Wenn ich die von SCHILLING (32), WEISS u. a. nach der Schreibmethode erzielte Durchschnittsgeschwindigkeit von 5—10′ für 100—200 Zellen nicht erreichen konnte, so dürfte das in meiner geringeren Übung die richtige Erklärung finden. Ich glaube aber mit Recht annehmen zu dürfen, daß mein Ergebnis eher dem entspricht, das auch der Praktiker ohne weiteres leicht erreichen kann.

Nachstehend meine Untersuchungsergebnisse:

Methode	200 Zellen	Durchschnittszeit
I. Einfache Additionsmethode (Zettel-Methode) . . .	200 Zellen	13′ 8
II. Methode nach Ouskoff	200 „	13′ 1″
III. Schillings Differentialleukozytometer	200 „	13′ 15″
IV. Schillings Zähltafel	200 „	11′ 52″
V. Kolligs-Diehlscher Registrierapparat	200 „	7′ 6″
VI. *Arneths Methodik	500 „	45′

*500 Leukozyten wurden zur Aufstellung des Ehrlichschen B. B. berücksichtigt, 100 Neutrophile und die dabei gesichteten anderen Leukozyten in Arneths Schema von 81 Zellen eingeordnet.

Durchschnittszeit unserer techn. Assistentin:

Methode	200 Zellen	Durchschnittszeit
I. Schillings Zähltafel	200 Zellen	10′
II. Kolligs-Diehlscher Registrierapparat	200 „	4′ 30′

Wie bei einem Vergleich der einzelnen Resultate leicht erkennbar ist, konnte ich mit meiner geringen Übung bei Benutzung unseres Registrierapparates eine Zeitersparnis von 40% buchen, während unsere techn. Assistentin, die ihn seit $^3/_4$ Jahr ständig benutzt, 55% weniger Zeit braucht als bisher.

Damit dürfte die Tauglichkeit des Apparates für die Praxis klar erwiesen sein. Bei SCHILLINGS Differentialleukozytometer fallen die Rechnungen zwar auch weg, aber man muß beim Verteilen der Kugeln stets darauf achten, daß diese in die richtige Öffnung fallen. Zählt man 200 Zellen aus, so geht der Zeitgewinn durch die Entleerung nach 100 Zellen, das Einfüllen der Kugeln in den Verteiler, das Aufnotieren und die Addition der gefundenen Zahlen, um daraus den Mittelwert zu berechnen, wieder vollkommen verloren. Ich brauchte dafür allein im Durchschnitt etwa $2^1/_2$′. Bei Auszählung von nur 100 Zellen war auch bei dieser Methode mein Ergebnis bedeutend günstiger.

Das einfache Aufnotieren ohne Schemata auf Zettel ist unpraktisch und will geübt sein, da man dabei keine Kontrolle über die Gesamtzahl hat und leicht zu früh oder zu spät mit der Durchsicht des Präparates aufhört.

SCHILLINGS Zähltafel hat sich mir sonst am besten bewährt. Allerdings muß man sich erst daran gewöhnen, im Kopfe je 10 Zellen mitzuzählen, was dem Ungeübten viel Mühe macht und leicht die Fehlerbreite erhöht.

OUSKOFFS Verfahren finde ich für die Praxis nicht sonderlich geeignet.

Der Vorwurf, der ARNETH von vielen Seiten, so von SCHILLING, STAHL, WEISS u. a. gemacht wird, seine Methode sei zu umständlich, scheint mir nach meinem Befund, der übrigens mit dem von WEISS übereinstimmt, vollkommen berechtigt. Wenn er auch neuerdings seine Forderungen durch eine merkwürdige Konzession an die Praxis einschränkt — man könne von seinem Schema soviel weglassen wie man wolle, es andererseits auch noch erweitern — so lehnt ARNETH (5) auch hier wieder das SCHILLINGsche „Hämogramm" als „nicht ausreichend" ab. Er empfiehlt am Ende seines Buches (Bd. II und Bd. IV unter Technik) wiederum sein gesamtes Schema von 81 Zellen: „Für

die möglichst rasche Anlegung des ‚qualitativen‘ Blutbildes in der Praxis.“

Zusammenfassung:

1. Die „absoluten“ Leukozytenzahlen sind so großen Schwankungen unterworfen, daß sie in Wirklichkeit auch nur den Wert allgemeiner Bedeutung besitzen.

2. Die Methode ihrer Bestimmung arbeitet mit einer so großen Fehlerbreite, daß im allgemeinen für die Praxis, besonders auch wegen des erforderlichen Zeitaufwandes der Kammerzählung, die Schätzung im Ausstrich meistens genügen dürfte.

3. Das vollkommene „qualitative“ Blutbild Arneths mit seinen 81 Zelltypen kommt wegen seiner Umständlichkeit für die Praxis nicht in Frage.

4. Der Kolligs-Diehlsche Registrierapparat[1]) (8 Zellklassen, wie Schillings „Hämogramm“) übertrifft an Zeitersparnis, Genauigkeit und Bequemlichkeit alle bisher üblichen Differential-Auszählmethoden; seine Brauchbarkeit ist für die Praxis voll erwiesen.

Literatur.

1. Albrecht, Zeitschr. f. Geburtshilfe u. Gynäk. Bd. 61. 1908.
2. Arneth, Die neutroph. weißen Blutkörperchen. 1904.
3. — Die qualitative Blutlehre. Bd. 1 u. 2. 1920.
4. — Die qualitative Blutlehre. Bd. 3. 1925.
5. — Die qualitative Blutlehre. Bd. 4. 1926.
6. Becher, Mitteilungen aus d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurgie. XXXI. S. 252. 1918/19.
7. Blumenthal, Beiträge zur Geburtshilfe u. Gynäk. 1907.
8. Brandt, Folia haematol. Bd. XXXII, 3. 1926.
9. Doi, Mamoru, Arch. f. Gynäk. 98, S. 136. 1912.
10. Ehrlich, Die Anämie. 1898.
11. Gloel, Beiträge z. Klinik d. Tuberk. 45, S. 404. 1920.
12. Gräff und Schilling, Berl. klin. Wchschr. Nr. 4 u. S. 181. 1921.
13. Hino, Virchows Arch. f. path. Anat. u. Phys. Nr. 30, S. 256. 1925.
14. Hecker, Münch. med. Wchschr. 1910.
15. Jörgensen, Zeitschr. f. klin. Med. XC., S. 217. 1921.
16. Joseph, Zeitschr. f. Med. klin. Bd. 100, S. 785. 1924.
17. Kothe, Münch. med. Wchschr. 1909.
18. Moschkowski, Dtsch. med. Wchschr. S. 2110. 1925.
19. Müller, Zeitschr. f. exp. Path. XXI, S. 136. 1920.
20. Naegeli, Blutkrankheiten u. Blutdiagnostik. 1922.
21. Ockel, Zeitschr. f. klin. Med. S. 97. 1923.
22. Pappenheim, Haematol. Diagnostik. 1911.
23. W. Sagel, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 101, S. 390 u. 490. 1925.
24. Séguin, et Mathis, Annales d'Hygiène et de Médecine coloniales. Bd. 13. 1910.
25. Schäfer, Hermann, Archiv f. Gynäk. Bd. 134, Heft 3. 1928.
26. V. Schilling, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1911.
27. — Folia Haematol. Bd. XII, I. Teil: Archiv. 1911.
28. — Dtsch. med. Wchschr. Nr. 25. 1911.

---

[1]) Zu beziehen durch AEG. Fahrtkartendrucker G. m. b. H., Henningsdorf / Ost-Havelland.

29. — Folia haemat. Bd. XIII, I. Teil: Archiv. 1912.
30. — Dtsch. med. Wchschr. Nr. 25. 1913.
31. — „Angew. Blutlehre f. d. Tropenkrankheiten" in Menses Handbuch d. Tropenkrankheiten. 1914.
32. — Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 89. 1920.
33. — Dtsch. med. Wchschr. S. 771. 1921.
34. — Dtsch. med. Wchschr. S. 907. 1922.
35. — Ergebnisse d. ges. Med. III, S. 358. 1922.
36. — Klin. Wchschr. Nr. 34. 1923.
37. — In Kraus-Uhlenhuth, Handbuch d. mikrob. Technik. 1924.
38. — Dtsch. med. Wchschr. S. 1583. 1924.
39. — Dtsch. Wchschr. S. 888. 1926.
40. — Das Blutbild u. seine klin. Verwertung. 1926.
41. SCHRIDDE, Münch. med. Wchschr. Nr. 4. 1906.
42. SONNENBURG u. KOTHE, Dtsch. Zeitschr. f. Chirurgie. Bd. 100. 1909.
43. STAHL, Arch. f. Chirurgie. 128, S. 655. 1924.
44. TÜRCK, Klin. Untersuchungen über d. Verhalten d. Blutes bei akuten Infektionskrankheiten. 1898.
45. UNGER u. WISOTZKI, Dtsch. med. Wchschr. Nr. 22. 1921.
46. WEIDENREICH, Arch. f. mikrosk. Anat. u. Entwicklungsgesch. Berlin, 1908.
47. WEISS, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 103, Heft 3/4. 1926.
48. YAKIMOFF, Folia haemat. Bd. X, I. Teil: Archiv. 1910.
49. ZANGENMEISTER u. GANS, Münch. med. Wchschr. Nr. 15. 1909.

Lebenslauf.

Ich, Karl Kolligs, bin am 10. August 1906 zu Viersen, Rhld., als Sohn des Studiendirektors Dr. Hans Kolligs geboren. Besuchte in Trier das humanistische Gymnasium, kam 1923 als ausgewiesener Rheinländer nach Berlin, wo ich Ostern 1924 am Friedenauer Gymnasium mein Abitur bestand. Widmete mich sofort dem Studium der Medizin, machte nach vier Semestern Ostern 1926 das Physikum in Berlin. Danach besuchte ich zwei Semester lang die Universität Wien und studiere seitdem wieder in Berlin.